

⑤

Int. Cl.:

A 61 k, 7/16

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.:

30 h, 13/10

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2027 019

Aktenzeichen: P 20 27 019.3

Anmeldetag: 2. Juni 1970

Offenlegungstag: 17. Dezember 1970

Ausstellungspriorität: —

③

Unionspriorität

④

Datum:

3. Juni 1969

⑤

Land:

Niederlande

⑥

Aktenzeichen:

6908379

⑥

Bezeichnung:

Zahnpflegemittel

⑥

Zusatz zu:

—

⑥

Ausscheidung aus:

—

⑦

Anmelder:

Telec S. A., Genf (Schweiz)

Vertreter:

Wuesthoff, Dr.-Ing. F.; Puls, Dipl.-Ing. G.; von Pechmann, Dr. E.;
Behrens, Dr.-Ing. D.; Patentanwälte, 8000 München

⑦

Als Erfinder benannt:

Hoogendorn, Hendrik, Krimpen; Matthijsen, Rutger;
Moelker, Huibert Cornelis Theüs; Oss (Niederlande)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2027019

DR.ING. F. WUESTHOFF
DIPL.ING. G. PULS
DR.ENG. PECHMANN
DR.ING. D. BEHRENS
PATENTANWÄLTE

2027019
8 MÜNCHEN 80
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON 220651
TELEGRAMMADRESSE:
PROTECPATENT MÜNCHEN

1A-38 030

B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

TELEC S.A.
4, Rue Ami Lullin, 1211 Genève, Schweiz

betreffend

Zahnpflegemittel

Die Erfindung betrifft neue enzym-haltige Zahnpflegemittel und ein Verfahren zu deren Herstellung.

Zahnfäule, besonders Karies, wird durch eine Anzahl von Faktoren hervorgerufen. Es ist bekannt, daß sich auf der Oberfläche des Zahnes in der Regel eine Ablagerung befindet, die aus Nahrungsmitteln und Bakterien besteht und die Belag genannt wird. Die in diesem Belag vorkommenden Bakterien führen zur Fäulnis der Nahrungsmittel wobei Säuren gebildet werden. An der Oberfläche des Zahnes sinkt der pH-Wert des Speichels, der im allgemeinen einen Wert von 7,0 bis 7,5 besitzt, durch diese Bildung von Säuren. Je nach der Art der aufgenommenen Nahrung und der Häufigkeit der Nahrungsaufnahme kann der pH-Wert verschiedene Werte erreichen und auch die Zeit, die notwendig ist, um wieder einen normalen pH-Wert zu erreichen (Regenerationszeit) kann stark schwanken. So hat es sich zum Beispiel gezeigt,

- 2 -

daß bei der Aufnahme von Zucker in Form von zähen Massen, wie zum Beispiel Toffees, ein viel niedrigerer pH-Wert erreicht wird, als wenn diese Zucker in einem Produkt mit faseriger Struktur, wie einem Apfel, enthalten sind. Darüberhinaus ist auch die Regenerationszeit im ersten Falle wesentlich länger. Ferner hat es sich gezeigt, daß der wiederholte Genuß von Süßigkeiten oder anderen säurebildenden Produkten die Regenerationszeit allmählich erhöht. Je nach der Art der Nahrungsmittel kann der pH-Wert auf 5,5 bis 4,5 und manchmal noch tiefer sinken. Der Bereich unterhalb der Grenze von 5,5 wird oft als Gefahrenzone bezeichnet, da bei derartig sauren Bedingungen die Calciumverbindungen des Zahnes sich im Speichel lösen, was zum Entstehen von Zahnfäule führt. Es ist folglich klar, daß, je niedriger der pH-Wert und je länger die Regenerationszeit ist, umso größer das Risiko ist, daß die Zähne angegriffen werden.

Außer diesen beiden Faktoren gibt es mindestens noch einen anderen Faktor, der eine wichtige Rolle bei der Zahnfäule spielt und zwar die Dicke des Belages. Es ist eine Tatsache, daß, wenn der Belag sehr dick ist die in ihm durch bakterielle Zersetzung gebildeten Säuren sehr schwierig an die Oberfläche dringen können, was zu einem niedrigeren pH-Wert und zu einer längeren Regenerationszeit führt.

Im Zusammenhang mit diesem zuletzt erwähnten Faktor ist es seit längerer Zeit üblich den Zahnpasten Schleif- und/oder Poliermaterialien zuzusetzen, um den Belag zu verringern oder zu entfernen. Das ist auch der Grund, warum das Essen von Äpfeln empfohlen wird.

- 3 -

Es ist auch bekannt den Zahnpasten und ähnlichen Zahnpflegemitteln Enzyme zuzusetzen, zum Beispiel Proteasen, wie Pepsin, Pancreatin, Trypsin und ähnliches, oder Amylasen. Alle bisher verwendeten Enzyme gehören zur Gruppe der Hydrolasen, wie die Enzyme, die Peptid- oder Glycosidbindungen aufbrechen können, wodurch macro-molekulare Verbindungen in oligo oder monomere Produkte umgewandelt werden, die sich leichter im Speichel lösen und so entfernt werden können.

Die vorliegende Erfindung beruht auf einem vollkommen anderen und neuen Prinzip, das darin besteht, daß zu einem Zahnpflegemittel eine Oxido-Reduktase zugesetzt wird, die bei der Zersetzung des Substrats Wasserstoffperoxid bildet. Bei der Verwendung derartiger Enzymsysteme in Zahnpflegemitteln werden zwei wichtige Wirkungen erreicht: der Belag wird angegriffen und, was besonders wichtig ist, es wird Wasserstoffperoxid bei der enzymatischen Zersetzung gebildet, von dem man gefunden hat, daß es die Mundflora normalisiert wodurch eine Abnahme der bakteriellen Zersetzung und folglich keine oder nur eine geringe Bildung von schädlichen Säuren auftritt.

Im Prinzip kann jede Oxido-Reduktase, die Wasserstoffperoxid bildet, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel verwendet werden, im allgemeinen alle Oxido-Reduktasen, die das Substrat mit Sauerstoff als Akzeptor zersetzen.

Als Beispiele für derartige Enzyme können die Oxidasen erwähnt werden, die auf die CHOH- , Aldehyd- oder Ketogruppe des Substrates einwirken, wie Lactat-Oxidase, Malat-Oxidase, Glukose-Oxidase, Hexose-Oxidase, Galactose-Oxidase, Pyruvat-

Oxidase und Oxalat-Oxidase, Oxidasen die auf die CH-NH_2 -Gruppe des Substrates einwirken, wie L-Amino-säure-Oxidase, D-Amino-säure-Oxidase, Tyraminase und Histaminase, und weitere Oxidasen die an einem anderen Punkt angreifen, wie Xanthin-Oxidase, Sarcosin-Oxidase, N-Methylamino-säure-Oxidase und Sulfit-Oxidase.

Die Menge, die von dem oben erwähnten Enzym verwendet werden muß, kann stark schwanken, aber sie liegt im allgemeinen zwischen 0,01 und 500 Einheiten/g oder Milliliter des Zahnpflegemittels.

Unter einer Enzymeinheit ist die Menge eines Enzyms gemeint, die 1 μ Mol Substrat pro Minute bei 30°C und einem pH-Wert von 6 unter Standardbedingungen oxidiert.

Es hat sich auch als vorteilhaft erwiesen, ein oder mehrere andere Enzyme zuzusetzen, besonders solche Enzyme, die ein Substrat für das verwendete Oxidase-Enzym-System liefern können, wie Enzyme, die zur Gruppe der Hydrolasen gehören. Die Hydrolasen können zum Beispiel Carbohydrasen, Proteasen und Lipasen wie α -Amylase, β -Amylase, Glucoamylase oder Amyloglucosidase, Cellulase, Dextranase, Invertase, α - und β -Glucosidase, α - und β -Galactosidase, Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Papain und Proteasen bakteriellen Ursprungs sein.

Diese Hydrolasen werden nach bekannten Verfahren gemessen und ihre Aktivitäten werden in Einheiten entsprechend den Empfehlungen der Internationalen Union für Biochemie (Report of the Commission in Enzymes of the IUB, Pergamon Press, Oxford, 1961) angegeben.

Anstelle von oder gleichzeitig mit einer oder mehreren Hydrolasen ist es auch möglich zu dem Mittel das Substrat der verwendeten Oxidase, wie einen Zucker, zum Beispiel Galactose oder Glucose, ein Lactat oder Malat, eine Aminosäure, ein Pyruvat oder Oxalat oder ähnliches zuzugeben.

Der Zusatz von Glucose-Oxidase zusammen mit Amyloglucosidase hat sich auch als eine sehr günstige Kombination erwiesen.

Um die überraschende Wirkung dieser Enzyme zu zeigen, wurde der pH-Wert auf der Oberfläche des Zahnes in dem Belag gemessen. Die für diesen Zweck verwendete Mikro-Antimon-Elektrode wurde von F. Clarence Thompson et al. in Journal of Dental Res. 33 (1954), 849 beschrieben. Die Messungen wurden an den bukkalen Oberflächen des ersten und zweiten Backenzahns mindestens eine Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme durchgeführt. So wurden insgesamt vier Meßpunkte pro Person erhalten, jeweils in der Reihenfolge:
 $M_1SD-M_2SD-M_1SS-M_2SS$:

Am ersten Tag spülten die Versuchspersonen den Mund vier Minuten lang mit 10 ml einer 70%-igen Saccharoselösung, woraufhin der pH-Wert gemessen wurde. Nach diesen Messungen spülten sie mit 10 ml Mundwasser in dem die Enzyme gelöst waren, was die Vergleichspersonen selbstverständlich nicht taten.

Die Untersuchungen wurden so durchgeführt, daß zwischen dem letzten Spülen und der nächsten Nahrungsaufnahme ein Zwischenraum von mindestens einer Stunde eingehalten wurde.

Am zweiten Tag wurde das Verfahren mit 10 ml einer 70%-igen Saccharoselösung wiederholt, woraufhin der pH-Wert gemessen wurde.

Am nächsten Tag konnte der gute Einfluß der Mundspülung mit Enzym auf den pH-Wert deutlich gezeigt werden, indem man den pH-Wert an der Oberfläche des Zahnes nach dem Spülen mit Saccharose maß.

Um einen mechanischen Angriff auf diesen Belag zu vermeiden, wurden sowohl die Saccharose als auch die Enzyme in flüssiger Form angewendet.

Die Versuche wurden mit Gruppen von 15 bis 30 Kindern (Knaben und Mädchen) zwischen 12 und 14 Jahren durchgeführt.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der pH-Messungen angegeben. Die Kinder wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- (a) solche, deren pH-Wert höher lag als 6,8
- (b) solche, deren pH-Wert zwischen 5,6 und 6,8 lag
- (c) solche, deren pH-Wert niedriger als 5,6 lag.

- 7 -

Prozentualer Anteil der Kinder
mit einem pH-Wert von

>6,8 5,6 bis 6,8 <5,6

Vergleichspersonen

1. Tag	23	53	24
2. Tag	19	58	23
30 E Amyloglucosidase pro 10 ml			
1. Tag	33	39	28
2. Tag	28	47	25
6 E Glucosidase pro 10 ml			
1. Tag	25	55	20
2. Tag	31	60	9
30 E Amyloglucosidase + 6 E Glucose-Oxidase pro 10 ml			
1. Tag	21	59	20
2. Tag	60	40	0

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Amyloglucosidase allein keinen deutlichen Einfluß auf den prozentualen Anteil der Kinder in der Gefahrenzone unterhalb von 5,6 hat, und daß Glucose-Oxidase, und in einem noch höheren Maße Glucose-Oxidase zusammen mit Amyloglucosidase diesen prozentualen Anteil sehr stark oder auf Null herabsetzt.

- 5 -

009851/2078

- 8 -

Ein anderer wesentlicher Faktor bestand darin, daß der Belag durch Behandlung mit dem Enzymgemisch weniger fest wurde so daß er in einigen Fällen leicht abging.

Die erfindungsgemäßen Zahnpflegemittel können in verschiedenen Formen vorliegen, zum Beispiel in Form von Zahnpaste, Mundwasser, Tabletten, Kaugummi oder anderen üblichen Formen. Außer den erfindungsgemäßen Enzymen und, soweit es vorhanden ist, einem Substrat für die verwendete Oxidase, enthalten diese Zahnpflegemittel die üblichen Substanzen. So enthalten Zahnpasten, zum Beispiel Schleif- und/oder Poliersubstanzen wie Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Calciumphosphat, Calciumsulfat oder Siliciumverbindungen, Verdickungsmittel wie Carboxymethylcellulose, Traganth oder Guaran, Wasser, Geschmacksstoffe und/oder natürliche oder synthetische Süßungsmittel. Ferner können Fluorverbindungen wie Natrium- oder Kalium-monofluor-phosphat oder Natriumfluorid zugesetzt werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1Zahnpaste

Gefälltes Siliciumoxid (z.B. Neosyl)	ca. 23	%
Paraffin	15	%
PAB-Ester	0,2	%
Methylcellulose	1,8	%
Aromatische Substanzen	2	%
Glucose-Oxidase (20 E/g)		
Amylglucosidase (30 E/g)		
Destilliertes Wasser	auf 100	%

Beispiel 2Zahnpaste

Calciumcarbonat	50	%
Tricalciumphosphat	5	%
Sorbit (70%-ige Lösung)	10	%
Glycerin	20	%
Traganth	2	%
Aromatische Substanzen	0,8	%
Glucose-Oxidase (10 E/g)		
Dextranase (10 E/g)		
PAB-Ester	0,1	%
Destilliertes Wasser	auf 100	%

Beispiel 3Zahnpaste

Aluminium-hydroxid	40 %
Na-fluorid	0,1 %
Sorbit (70%-ige Lösung)	25 %
Glycerin	5 %
Aromatische Substanzen	1,2 %
Na-alginat	1 %
PAB-Ester	0,1 %
Saccharin	0,25%
Glucose-Oxidase (5 E/g)	
Invertase (25 E/g)	
Wasser	auf 100 %

Beispiel 4Zahnpulver

Aromatische Substanzen	2 %
Na-cyclamat	0,5 %
Detergens (Texapon L 100)	1 %
Galactose-Oxidase (4 E/g)	
Glucose-Oxidase (4 E/g)	
β-Galactosidase (30 E/g)	
Calciumphosphat	auf 100 %

Beispiel 5Mundwasser

Methylcellulose (gering viskos)	1	%
Aromatische Substanzen	1	%
PAB-Ester	0,15	%
Dinatriumphosphat 0 aq.	1,5	%
Zitronensäure 1 aq.	1,0	%
Glucose-Oxidase (3 E/ml)		
Amyloglucosidase (5 E/ml)		
Destilliertes Wasser	auf 100	%

Beispiel 6Zahnpulver

Na-cyclamat	0,75	%
Aromatische Substanzen	2,25	%
L-Amino-säure-Oxidase (95 E/g)		
Glycin	2	%
Tricalciumphosphat	auf 100	%

Beispiel 7Zahnpulver

Aromatische Substanzen	1 %
Na-fluorid	0,1 %
Detergens	1 %
Xanthin	0,8 %
Xanthin-Oxidase (5 E/g)	
Na-saccharin	0,25%
Micro-kristallines Aluminiumhydroxid	auf 100 %

Beispiel 8Kautabletten

Carbowax 6000	2 %
Aromatische Substanzen (Micro-Kapseln)	0,5 %
Farbstoffe	0,1 %
Glucose-Oxidase (5 E/g)	
Pancreatin	1 %
Mannit	auf 100 %

Beispiel 9Kaugummi

Gummi-Grundsubstanz	14	%
Sorbo (70%)	25	%
Aromatische Substanzen	0,5	%
Glucose-Oxidase (30 E/g)		
Invertase (100 E/g)		
Sorbit	auf 100	%

Patentansprüche

DR. ING. F. WUESTHOFF
DIPL. ING. G. PULS
DR. E. v. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
PATENTANWÄLTE

2027019
8 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON 220651
TELEGRAMMADRESSE:
PROTEKTPATENT MÜNCHEN

- 14 -

1A-38 030.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpaste, eines Zahnpulvers, von Tabletten, Kaugummi und ähnliches, g e k e n n z e i c h n e t durch einen Gehalt an einer Oxido-Reduktase, die beim Abbau des Substrates Wasserstoffperoxid liefert.
2. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es zusätzlich ein Enzym, das ein Substrat für die verwendete Oxido-Reduktase liefert, enthält.
3. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es ein Substrat für die verwendete Oxido-Reduktase enthält.
4. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß die Oxido-Reduktase Glucose-Oxidase ist.
5. Zahnpflegemittel nach Anspruch 2 bis 4, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß das zusätzlich zugesetzte Enzym eine Glucosid-Hydrolase oder Carbohydrase ist.

009851/2078

- 15 -

6. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es Glucose-Oxidase als Oxido-Reduktase, Amyloglucosidase als Hydrolase und gegebenenfalls Glucose enthält.

7. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es die Oxido-Reduktase in einer Menge von 0,01 bis 500 Einheiten pro g/ml des Zahnpflegemittels enthält.